

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
23 octobre 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/086368 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : **A61K 9/48**

(74) Mandataire : **DELHAYE, Guy**; Rue du Centre, B.P. 30,
F-81370 Saint Sulpice (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/01195

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK,
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international : 15 avril 2003 (15.04.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/04697 15 avril 2002 (15.04.2002) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

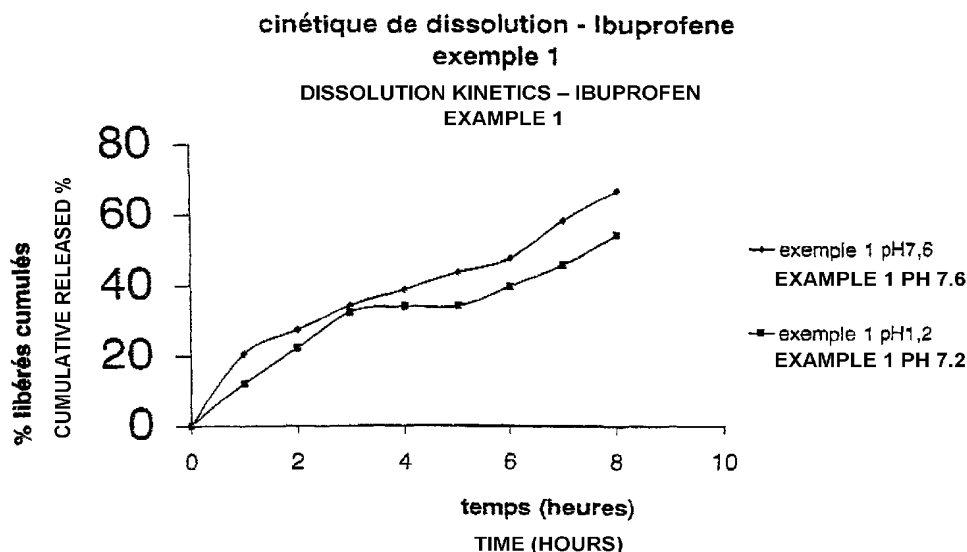
(71) Déposant et

(72) Inventeur : **PARIS, Laurence** [FR/FR]; 24, rue du Pro-
grès, F-03600 Commentry (FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: LIQUID COMPOSITIONS FOR SOFT SUSTAINED-RELEASE CAPSULES AND METHOD FOR PRODUCTION THEREOF

(54) Titre : COMPOSITIONS LIQUIDES POUR CAPSULES MOLLES A LIBERATION PROLONGEE ET LEUR PROCEDE DE FABRICATION



(57) Abstract: The invention relates to liquid compositions for production of soft sustained-release capsules. According to the invention, the sustained release of the active agent is obtained by *in situ* formation of a matrix, more or less consolidated and biodegradable, by physical modification of the capsule contents on coming into contact with digestive juices on the opening thereof. The above leads to a release time of more than one hour for the active agent previously dissolved or dispersed by means of solvents, said release being modulated by addition of appropriate adjuncts. The invention further relates to a method for production of said liquid compositions. The above finds application in the pharmaceutical, cosmetic and dietary fields.

[Suite sur la page suivante]



WO 03/086368 A1

**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(57) Abrégé : L'invention concerne des compositions liquides destinées à la réalisation de capsules à libération prolongée. Selon l'invention, la libération prolongée du principe actif est obtenue par formation *in situ* d'une matrice qui, plus ou moins compacte et biodégradable, est obtenue par modification physique instantanée du contenu de la capsule au contact des sucs digestifs dès son ouverture conduisant à une libération sur une période supérieure à une heure du principe actif préalablement dissous ou dispersés à l'aide de solvants, cette libération étant modulable par incorporation d'adjuvants appropriés. L'invention concerne également un procédé de fabrication de telles compositions liquides. Applications : domaine pharmaceutique, cosmétique et diététique.

**COMPOSITIONS LIQUIDES POUR CAPSULES MOLLE A LIBERATION
PROLONGEE ET LEUR PROCEDE DE FABRICATION**

DOMAINE D'APPLICATION DE L'INVENTION

La présente invention a trait au domaine
5 pharmaceutique, cosmétique et diététique et plus
particulièrement à celui des systèmes à libération
prolongée des principes actifs dans le corps humain.

DESCRIPTION DE L'ART ANTERIEUR

Parmi les voies d'administration des principes actifs
10 dans le corps humain, la voie orale représente la voie de
prédilection pour l'administration de systèmes à
libération prolongée. La majorité de ces systèmes se
présentent sous forme solide. Ce sont les comprimés et
certaines gélules contenant des microgranules. Ces formes
15 à libération prolongée ou dites programmées sont
nombreuses et appartiennent à différentes catégories en
fonction des excipients utilisés pour ralentir la
libération des principes actifs. Ce sont :

- les formes matricielles :

20 * les matrices hydrophiles à base de dérivés de
cellulose, de dérivés d'amidon et autres polysaccharides
ayant des propriétés de gonflement entraînant la formation
d'une gangue visqueuse au contact des sucs digestifs. La
libération du principe actif dans le cas présent est
25 fonction :

° de l'épaisseur de la gangue visqueuse

° des enzymes présentes dans le milieu digestif.

Dans le cas des matrices hydrophiles les amylases sont
très actives sur les cellulose et les amidons

30 ° et d'un phénomène d'érosion.

* les matrices inertes à base de matières plastiques
tel que le PVC, les résines métacryliques ("Eudragit®"),
les carbomères ("Carbopol®"), etc..... La libération du
principe actif dans le cas présent se fait par :

35 ° un simple mécanisme de solubilisation/diffusion
à travers des canalicules

° et par un phénomène d'érosion progressif de la matrice.

* les matrices minérales à base de phosphates de calcium, etc..... Le mécanisme de libération du principe actif est identique à celui des matrices inertes.

* les matrices lipidiques à base de glycérides (mono -, di - et tri -glycérides), des acides et alcools gras, divers esters d'acides gras et d'alcools de bas poids moléculaire, des cires constituées principalement d'esters d'alcools et d'acides supérieurs, etc..... La libération du principe actif dans le cas présent est fonction :

° du point de fusion de la masse grasse
° de la balance hydro -lipophile (HLB) de la masse grasse

° des enzymes digestives telles que des lipases présentes dans le suc pancréatique

° et du phénomène d'érosion de la matrice. Le point de fusion de la masse, son HLB et l'action des enzymes digestives font que la libération du principe actif à partir d'une telle matrice est très difficile à maîtriser in vitro mais aussi in vivo car la température du corps humain ainsi que la production des enzymes digestives conduisent à des variations intra et inter individu très importantes.

* Les micro -matrices ou pellets à base des différents constituants cités précédemment. La libération du principe actif est régie de la même façon que dans les différents cas précédents

- les formes pelliculées. Ce sont des comprimés classiques et des microgranules ayant subi un enrobage à l'aide de substances ayant des propriétés particulières permettant une libération lente à travers la membrane formée. La libération peut être soit :

* pH dépendante. Le film se dissout progressivement en fonction du pH du tube digestif. Généralement ces substances sont très peu solubles en milieu acide et le

deviennent progressivement en fonction du pH du tube digestif allant de 1.2 (estomac) à 5.3 (intestin proximal), 6.8 (intestin distal) et 7.5 (gros intestin). Ces films sont généralement constitués de résines
5 métacryliques solubles à différents pH.

* pH indépendant. Le film ne se dissout pas mais devient progressivement poreux en fonction du pH du tube digestif. Ces films à base de résines métacryliques sont idéaux car aucun facteur biologique n'intervient sur leurs
10 propriétés mécaniques. Il se forme ainsi des membranes osmotiques à travers lesquelles diffuse le principe actif dissous.

La deuxième forme d'administration de principes actifs par voie orale, est la forme liquide. Elle se
15 présente sous forme :

- de solutions aqueuses ou hydro -alcooliques ou contenant des solvants comme des polyoxyéthylène glycols, du propylène glycol, etc....
- des suspensions aqueuses ou hydro -alcooliques ou
20 contenant d'autres solvants acceptés sur le plan toxicologique

Ces formes peuvent être présentées en « vrac », flacons, ou en dose unitaire telles que les capsules molles ou les gélules "Licaps®" à contenu liquide. Sous
25 cette forme, très peu de formes à libération prolongée existent en raison de la difficulté à éviter la libération du principe actif in situ au cours du temps.

Des essais ont été réalisés en fixant les principes actifs sur des résines échangeuses d'ions, tels que les
30 résinates de codéine, de pholcodine, de phényltolexamine, etc....

Les brevets Américain US 3244588 et Anglais GB 10056458 de MPHILLER Nielsen font mention de la réalisation de ces résines échangeuses d'ions pour les
35 antitussifs. Ces complexes peuvent être ainsi dispersés dans une phase ne permettant pas la libération du principe

actif et présenté soit sous forme « vrac » ou sous forme de capsules molles ou gélules.

Un autre brevet européen EP0173293 de MERELL DOW fait mention de la réalisation d'une matrice lipidique à base
5 de paraffine solide et de polyéthylène glycol pour un conditionnement en capsules molles.

Les brevets US 5776482 et WO9501787 font part d'un système à libération prolongée présenté sous forme de microgranules enrobés et dispersés dans une phase
10 huileuse classique. Ces microgranules ont la particularité d'être enrobés en vue de libérer progressivement dans le temps le principe actif après ouverture de la capsule et dispersion de ces dernières dans les sucs digestifs.

Le Brevet US 5645848 présente un système à libération
15 prolongée sous forme de capsules molles pour le nettoyage des lentilles. La libération progressive des constituants est obtenue par attaque enzymatique de la tunique de gélatine présentant une composition particulière.

D'autre part, tout un travail a été réalisé par
20 NASHED Norman, thèse d'Université Louis Pasteur, Strasbourg, 1984 -1985, concernant les capsules molles à libération prolongée, reprenant les travaux sur les matrices lipidiques ("Witepsol®", "Gelucire®", "Suppocire®", "Precirol®"), sur certains dérivés naturels
25 présentant un phénomène de précipitation in situ au contact de l'eau (gomme laque et colophane), et sur certains polymères tels que les silicones. Dans tous les cas, les résultats se sont avérés négatifs en raison d'une libération soit trop rapide soit trop lente difficilement
30 maîtrisable.

La libération *in vivo* trop rapide a été observée dans le cas des matrices lipidiques et ceci malgré des résultats tout à fait convenables *in vitro*. Cette différence provient du fait de l'action des enzymes
35 digestives, non prise en compte lors des essais *in vitro*. Les seuls résultats positifs ont été observés sur des

capsules molles ayant un an d'ancienneté. Une étude comparative avec les essais *in vivo* à $T = 0$, montre que ce type de capsules molles vieillit mal. En effet les matières grasses utilisées pour la réalisation de ce type de capsules présentent un phénomène de polymorphisme jouant un rôle prépondérant sur le point de fusion de la masse grasse. Ainsi, un échauffement de la masse grasse peut entraîner un changement non négligeable de la biodisponibilité du principe actif à partir d'une telle matrice. Ceci a été largement étudié par MOES (A) (Pharma. Acta Helv., 1980, 55, 307 -311) et (Sci. Techn. Pharm., 1980, 9, 263 -288), LUTTON (E.S) (J. Am. Oil Chem. Soc., 1972, 49, 1) et BOYMOND C. et HANS J. B. (Bulletin de la Société de Pharmacie, Strasbourg, 1978, 22, 203 -217).

Une étude approfondie de tous les brevets dans le domaine de la capsule molle n'a pas permis de mettre en évidence une solution efficace pour l'obtention d'une capsule molle à libération prolongée.

DESCRIPTION DE L'INVENTION

Partant de cet état de fait et pour y remédier, l'invention propose un concept original de compositions liquides destinées à la réalisation de capsules à libération prolongée, remarquables en ce que la libération prolongée du principe actif est obtenue par formation *in situ* d'une matrice qui, plus ou moins compacte et biodégradable, est obtenue par modification physique instantanée du contenu de la capsule au contact des sucs digestifs dès son ouverture conduisant à une libération sur une période supérieure à une heure du principe actif préalablement dissous ou dispersé à l'aide de solvants, cette libération étant modulable par incorporation d'adjuvants appropriés.

La présente invention a ainsi pour but de réaliser *in situ*, après ouverture de la capsule molle ou de la gélule dure "Licaps®", une matrice biodégradable ou non, à

partir de laquelle la libération du principe actif est dans la mesure du possible pH indépendant et/ou dépendant de l'action des sucs digestifs en fonction des excipients utilisés pour réaliser ou pour renforcer la solidité de la
5 dite matrice. La réalisation de la matrice *in situ* est telle que celle -ci est quasi instantanée dès ouverture de la capsule voire initiée au sein de la capsule molle ou gélule "Licaps®".

On entend par «biodégradable » la dégradation d'un
10 support engendrée par un mécanisme biologique tel que l'action des enzymes mais aussi un mécanisme d'érosion mécanique dû au péristaltisme intestinal.

On entend par « initiée », l'apparition d'une ébauche de matrice au sein de la capsule avant ouverture ou
15 dissolution de la tunique de cette dernière.

Cette invention est applicable aussi bien aux capsules molles et gélules dures en gélatine mais aussi aux capsules molles ou gélules dures avec une tunique réalisée avec d'autres matériaux autres que la gélatine
20 tels que les carraghénanes, les amidons et leur dérivés, les hydroxypropylméthylcelluloses et leurs dérivés ainsi que les polymères de l'alcool polyvinylique.

Cette invention est basée sur le fait que certaines substances à l'état liquide dans des solvants non toxiques
25 pour l'organisme humain, se gélifient ou forment un réseau poreux, très rapidement au contact de l'eau ou des sucs digestifs. Ainsi il y a formation d'une gangue visqueuse ou d'une structure spongieuse à partir de laquelle le principe actif diffuse progressivement dans le temps. Ces
30 substances étant en majorité des matières synthétiques très utilisées dans le domaine pharmaceutique et cosmétique, la libération du principe actif est peu pH dépendant mais surtout n'est pas ou peu influencée par les enzymes digestives du fait de la protection apportée par
35 la gangue visqueuse vis-à-vis des additifs pouvant être ajoutés pour moduler la libération du principe actif au

cours du temps.

On entend par «gélifier» au sens large, soit l'épaississement d'une masse liquide soit l'obtention d'une masse solide souple tel que cela est observé avec la gélatine.

On entend préférentiellement par «rapidement», la modification instantanée du contenu après ouverture de la capsule, dans un laps de temps compris entre la seconde et 10 minutes.

L'obtention des dites matrices faisant l'objet de la présente invention fait appel à des substances dites matricielles qui, par une gélification et/ou par la formation d'un réseau poreux et au contact de l'eau ou des sucs digestifs, présentent un pouvoir de transformation physique quasi instantané . Ces substances peuvent être utilisées seules et donnent naissance à une gangue visqueuse ou à une structure spongieuse, dans laquelle le ou les principes actifs sont dissous ou dispersés. Ces mêmes substances peuvent être utilisées en association avec d'autres excipients ayant pour but de renforcer la structure de la dite matrice. En association avec d'autres excipients, ces substances matricielles jouent le rôle de « liant ».

On entend par « liant », des substances agissant comme des ciments entre les particules d'un réseau dans le but de renforcer une structure plus ou moins solide.

Ainsi ces substances matricielles évitent la dispersion des autres excipients au sein des sucs digestifs par leur emprisonnement dans la gangue visqueuse ou la structure spongieuse. Cet emprisonnement conduit soit au gonflement progressif soit à la précipitation des excipients au sein même de la dite matrice visqueuse. De ce fait, en fonction de la solidité de la matrice obtenue, la libération d'un principe actif inclus dans un tel système peut varier entre une à vingt quatre heures. Les substances matricielles permettant

d'obtenir les dites matrices et jouant le rôle de «liant» appartiennent à deux classes de produits :

- les latex inverses
- les solutions hydrocolloïdes lipophiles

5 Les latex inverses sont des compositions prêtes à l'emploi largement utilisées dans le domaine pharmaceutique, cosmétique et vétérinaire et qui ont la propriété de se gélifier instantanément au contact de l'eau et des sucs digestifs. Ils sont obtenus à partir
10 d'un mélange contenant :

- une phase huileuse du type

- * huiles minérales : paraffine, isoparaffine et cylcoparaffine, etc.....

15

- * huiles minérales blanches : isohexadécane, isododécane, etc....

- * huiles naturelles : hexaméthyltétracosane, squalane, etc....

- * huiles synthétiques : polyisobutène, polyisobutène hydrogénée, etc....

- 20
 - une phase aqueuse,
 - un tensioactif du type eau dans huile
 - un tensioactif du type huile dans eau
 - un ou plusieurs monomères du type

- * acrylate

25

- ° acide acrylique, acide métacrylique, acide itaconique, acide maléique, etc....

- ° 2 -hydroxyethylmétacrylate, 2,3 -dihydroxypropylacrylate, 2 -hydroxyéthyl métacrylate, 2,3 -dihydroxypropylmetacrylate, et dérivés éthoxylé, etc....

30

- ° triméthylolpropane triacrylate, éthylène glycol diméthacrylate,

- * acrylamide, acrylamido -2 -methylpropanesulfonate de sodium, méthylènebis(acrylamide), etc....

35

- un agent complexant du type acide diallyloxyacétique et sels, triallylamine, diallylurea, etc....

Ces différents mélanges sont soumis à une réaction de

polymérisation, suivie d'une étape de distillation.

Les préparations ainsi obtenues se présentent sous forme liquides plus ou moins visqueuse et sont capables d'incorporer des principes actifs soit à l'état liquide
5 soit à l'état solide ainsi que des excipients modulant la biodisponibilité de la préparation ainsi obtenue.

L'incorporation de ces principes actifs lipophiles ou hydrosolubles est favorisée par la présence de tensioactifs au sein de ces latex inverses. Ces
10 tensioactifs permettent aussi de jouer sur la viscosité de la préparation par addition de diluants lipophiles ou hydrophiles.

D'autre part, de telles préparations se prêtent tout à fait à la réalisation de capsules molles ou de gélules
15 "Licaps®" à libération prolongée par la très faible quantité d'eau dans le mélange (distillation). Ces différentes compositions ont fait l'objet d'un certain nombre de brevets sur le plan mondial:

- EP0503853, EP1010708, EP1047716, EP1055707, EP1055451,
20 EP1113029, etc...
- FR2810883, FR2808447, FR2808446, FR2807046, FR2802936, FR2794124, FR2789395, etc...
- WO0135922, WO0032639, etc...
- US2001053801

25 Certains de ces produits sont commercialisés sous le nom de "SEPIGEL®" et de "SIMULGEL®".

La proportion de ces substances à mettre en œuvre pour obtenir l'effet matriciel escompté varie de 0,1% à 100% par rapport à la masse totale des excipients.

30 Les solutions «hydrocolloïdes» lipophiles sont des préparations liquides contenant des substances polymériques ou non, dissous dans une phase lipophile. Elles ont la particularité comme toute solution hydrocolloïde de présenter une certaine viscosité. Mais à
35 la différence des solutions hydrocolloïdes aqueuses qui sont miscibles à l'eau ou à des solvants hydro -

alcooliques, ces solutions se gélifient, gonflent ou se polymérisent au contact de l'eau ou des sucs digestifs. Comme précédemment, il y a formation d'une matrice au contact des liquides à partir de laquelle, les principes
5 actifs sont progressivement libérés. Ces solutions sont d'autant plus intéressantes qu'elles permettent un conditionnement en dose unitaire telles que les capsules molles ou les gélules "Licaps®". Comme précédemment avec les latex inverses, la présence d'eau est très limitée
10 dans ces préparations et de telles solutions permettent l'incorporation de phase huileuse et de tensioactifs pour faciliter la solubilisation et la dispersion de principes actifs. Les substances utilisées pour réaliser de telles solutions appartiennent à deux classes de produits :

15 - les polymères synthétiques tels que les copolymères de l'acide métacrylique ("Eudragit®"), les copolymères de l'acide acrylique ("Carbopol®"), les polymères d'acrylamides, les polymères et copolymères du polyéthylène oxyde, les polyamides, les
20 polyacrylonitriles, les polymères de la polyvinylpyrrolidone, etc....

- les dérivés naturels tels que :

* les dérivés cellulosiques : l'acétophtalate de cellulose, l'hydroxypropyl cellulose, l'éthylcellulose,
25 éthyl hydroxyéthyl cellulose, hydroxypropylméthyl phtalate cellulose, l'acétate butyrate de cellulose, l'acétate propionate de cellulose etc....

* les dérivés de l'amidon tels que les amidons modifiés ayant subi :

30 ° une estérification
 ° une éthérification

donnant naissance à des dérivés de l'acide acétique, des dérivés hydroxypropylés, des dérivés de l'acide succinique (octényl succinate), de l'acide glycolique, de l'acide
35 carboxylique, etc.....

* les dérivés du saccharose (ou sucrose) tels que les

esters d'acide gras : palmitate, stéarate, tétrastéarate, tristéarate, pentastéarate, pentalaurate, pentaoléate, tétraoléate, octaoléate pentaaurécate, tétraérucate, trirapéate, tétrarapéate, pentarapéate, etc....

- 5 * les dérivés polyester polyanhydriques tels que les polymères de l'acide lactique et leur dérivés, les polymères de l'acide glycoliques et leur dérivés, la combinaison des deux monomères et leurs dérivés, etc.....

Ces différents composés sont déjà largement utilisés
10 dans le domaine pharmaceutique pour la réalisation de formes matricielles solides à libération prolongée destinées à la voie orale ou sous -cutanée tels que les implants. Ces formes sont obtenues soit par compression ("Eudragit", éthylcellulose, etc....) soit par pelliculage
15 ("Eudragit", dérivés celluloses, dérivés de l'amidon, etc....) soit par moulage ou injection pour formation d'implants, dans le cas des dérivés du saccharose, (brevets WO0166081, US6051558, US5968542, US5747058, US6291013, US6045528), des dérivés de l'acide lactique et
20 de l'acide glycolique (brevets US4767628, US4530840). Dans tous les cas, l'étude des différents brevets sur les capsules molles, ne fait pas mention de l'utilisation de ces composants comme agent matriciel pour formes à libération prolongée présentées sous forme de capsules
25 molles ou gélules "Licaps®".

La proportion de ces substances à mettre en œuvre pour obtenir l'effet matriciel escompté varie de 0,1% à 90% en poids par rapport au volume final de la solution «hydrocolloïde» lipophile.

30 Dans les deux cas, latex inverses et solutions «hydrocolloïdes» lipophiles, les solvants pouvant être utilisé pour diluer ou dissoudre les agents matriciels sont très variés, de nature lipophiles ou hydro - lipophiles permettant ainsi l'incorporation d'un grand
35 nombre de principes actifs dans les dites matrices, que ces derniers soient lipophiles, hydrophiles ou

hydrolipophiles.

Les solvants pouvant être utilisés pour diluer ou dissoudre les dits composants présentent des données de toxicité telles qu'elles permettent une utilisation pour
5 le domaine pharmaceutique. Ce sont :

- les huiles végétales, huiles végétales hydrogénées, huiles végétales éthoxylées : huile d'olive, de noisette, de noix de coco, huile de ricin, huile de soja, huile de sésame, etc....
- 10 - les huiles minérales : paraffine, isoparaffine, cycloparaffine, huiles de silicones, isohexadécane, isododécane, et dérivés, etc....
- les huiles naturelles, squalane, hexaméthyltétracosane, les mono -, di - et tri -glycérides, etc..
- 15 - les huiles synthétiques : polyisobutène, polyisobutène hydrogénée, etc....
- et autres solvants : éthanol, propanol -1, propanol -2, polypropylène, propylène carbonate, diméthyl isosorbide éther, polyoxyéthylène glycols (Macrogols), glycérol,
- 20 esters d'acide gras du polyéthylène, esters d'acide gras du propylène glycol, dicaprylate/dicaprate de propylène glycol, caprylate/caprate de glycérol, esters d'acide gras du polyoxyéthylène/polyoxypropylène glycol, triacétin, myristate d'isopropyle, glycofurool, esters liquide d'acide
- 25 gras, acétate d'éthyle, butanol, propylène glycol acétate, butyl acétate, éthylèneglycol monobutyl éther, éthyle lactate, butyl acétate, éther monoéthylique du diéthylèneglycol, glycérine mono oléate, glycérine linoléate, esters d'acide gras et de glycérol, esters
- 30 d'acide gras de glycérol et de PEG etc....

La proportion de ces différents solvants utilisés dans ces préparations, dépend de la solubilité des principes actifs et peut varier de 1% à 80% en masse par rapport au poids total des excipients.

35 Tel que cela a été mis en évidence lors d'un certain nombre d'essais, les différents agents matriciels cités

ci-dessus, donnent naissance à un réseau visqueux de consistance molle à consistance ferme ayant l'aspect gélatineux ou à un réseau solide sous forme spongieuse (aspect d'éponge) à structure plus ou moins rigide. Dans les deux cas, ces structures peuvent être renforcées par introduction dans le milieu, de substances qui, au contact des sucs digestifs, va accroître la solidité du réseau visqueux ou spongieux. Ceci peut être obtenu de trois façons différentes :

10 - incorporation des solutions «hydrocolloïdes» lipophiles dans les latex inverses. Le latex inverse jouant le rôle de liant (empêchant la dispersion des particules dans les sucs digestifs), il y a formation d'un réseau polymérique compact par précipitation au sein de la gangue visqueuse. Cette structure est obtenue par pénétration progressive des sucs digestifs au sein du réseau visqueux. La proportion de solutions «hydrocolloïdes» lipophiles pour obtenir de telles structures peut varier de 0,1% à 90% en poids par rapport à la masse de latex inverse incorporée dans le mélange final.

20 - incorporation de substances (sous forme d'adjuvants hydrophiles) présentant un pouvoir de gonflement au contact de l'eau. Emprisonnées aux latex inverses ou aux solutions «hydrocolloïdes» lipophiles, de telles substances gonflent progressivement en ralentissant, de façon non négligeable, la libération du principe actif inclus dans une telle matrice. La consistance de ces dites matrices est proche de celle de la gélatine : structure ferme. Les substances répondant à ce critère appartiennent à la classe :

* des celluloses et leurs dérivés : méthyl, hydroxypropyl, hydroxyéthyl, hydroxyméthyl, hydroxypropylméthyl, carboxyméthyl, etc.... faiblement substituées ou non, réticulées ou non, et dont les viscosités peuvent aller de 100 cPs à plus de 100.000 cPs

* des amidons et leurs dérivés : amidons de maïs, de

pomme de terre, de blé, de riz, de tapioca, natif ou
prégélatinisé, ayant subi ou non une dextrénisation, un
traitement acide de quelque force que se soit, une
oxydation, une réticulation en présence d'acide adipique,
5 acétique, phosphorique, une estérification comme pour les
dérivés hydroxypropylés, une éthérification, une
transformation enzymatique, etc.... ou une combinaison des
dites réactions chimiques citées.

* des polysaccharides tels que les gommes guar,
10 xanthane, adragante, arabique, caroube, les pectines, les
alginates, les carraghénanes, les gellanes, le chitosan,
etc....

* des polymères de la vinylpyrrolidone et ses dérivés
Ces substances sont d'autant plus intéressantes que leur
15 pouvoir de gonflement dans l'eau est nettement accru
lorsqu'elles sont initialement humidifiées par des
solvants organiques, tel est le cas des
hydroxypropylméthylcelluloses, des carraghénanes, etc....
La proportion pouvant être introduite dans le milieu pour
20 obtenir une libération comprise entre une heure et vingt
quatre heures, est de l'ordre de 0% à 80% en poids par
rapport à la masse totale des excipients. Un facteur
important pour obtenir une structure compacte et rapide
dans le temps, est la taille des particules de ces dites
25 substances. En effet, plus les particules sont fines, plus
le pouvoir de gonflement est important et le réseau formé
est beaucoup plus dense (moins d'interstices entre les
particules). Ainsi, la taille des particules permettant
d'obtenir un tel résultat doit être comprise entre 1 µm et
30 1000 µm avec une préférence pour une taille comprise entre
1 µm et 100 µm.

- incorporation de plastifiants. Ces substances ont pour
but de conférer une certaine élasticité à la matrice de
nature spongieuse de manière à contrer les effets néfastes
35 du péristaltisme intestinal sur une structure rigide.
Parmi les différentes substances utilisées comme

plastifiant, ont été retenus la triacétin, le dibutyl phtalate, le diéthylphtalate, le sébacate de dibutyle et l'isosorbate acétate de saccharose. La proportion de plastifiants pouvant être introduite dans les préparations de types solutions «hydrocolloïdes» lipophiles est comprise entre 0 et 80%.

Les principes actifs pouvant faire l'objet d'une telle mise en forme appartiennent à toutes les catégories pharmacologiques à savoir les antalgiques, les anti-inflammatoires, les antispasmodiques, les cytotoxiques, les produits cardio-vasculaires (hypertenseurs, hypotenseurs, antiarythmiques, etc....), les antibiotiques, les antifongiques, les antiseptiques, les antiparasitaires, les hormones, les anti-viraux, les antiépileptiques, les antiparkinsoniens, les antimysasthéniques, les migraineux, les antivertigineux, les antiallergiques, les antitussifs, les fluidifiants bronchiques, les analeptiques respiratoires, les neuroleptiques, les anxiolytiques, les hypnotiques, les antidépresseurs, les normothymiques, les psychostimulants, les sédatifs, les myorelaxants, les diurétiques, etc....

Différents exemples sont donnés ci-après illustrant les différentes possibilités d'obtenir des systèmes matriciels à libération prolongée encapsulés.

Ces principes actifs peuvent être incorporés :

- sous forme liquide : solutions hydro-lipophiles, émulsions, micro-émulsions auto-dispersibles, etc....

- sous forme solide à l'état de :

- * poudres présentant une répartition granulométrique allant du micron à 1000 µm

- * microgranules ou pellets enrobés ou non ayant une granulométrie allant de 10µm à 1000 µm

- * absorbats : produits liquides fixés sur support neutre pour accroître la stabilité du principe actif, la granulométrique de ces supports allant du micron à 1000 µm.

Les différents solvants pouvant être utilisés pour solubiliser ou disperser ces différents principes actifs sont identiques à ceux décrits précédemment pour la dilution des latex inverses ou pour la réalisation des solutions «hydrocolloïdes» lipophiles.

A ces différents solvants, peuvent être ajoutés des tensioactifs facilitant la dispersion ou la solubilisation des principes actifs. Les tensioactifs pouvant être utilisés dans la présente invention sont :

- 10 - les tensioactifs non ioniques :
 - * des esters de sorbitane : polysorbates, spans, tweens, etc...
 - * des acides gras polyéthoxylés : stéarate de PEG 8 au stéarate de PEG 100;
 - 15 * des alcools gras polyéthoxylés : mélange d'éther de monolaurate de PEG ayant de 4 à 23 groupes oxyéthylénés sur la chaîne polyoxyéthylénique, etc...
 - * des esters de glycol : stéarate de méthylglycol;
 - * des esters de glycérol : monostéarate de glycérol, 20 stéarate de PEG 75, stéarate de glycol et de PEG 6 -32, etc...
 - * des esters de PEG;
 - * des esters de saccharose;
 - * des éthers d'alcool gras et de PEG : Brij;
 - 25 * des éthers d'alkyl phénol et de PEG;
 - * des tensioactifs présentant une fonction amide :
 - ° monoéthanolamide d'acide gras de coprah, d'acide laurique, etc...
 - ° diéthanolamide d'acide myristique, d'acide 30 laurique, etc...
 - ° mono -isopropanolamine d'acide laurique.
 - * les lecithines
- les tensioactifs ioniques :
 - * des dérivés sulfatés : le laurylsulfate de sodium 35 et ses dérivés;
 - * des dérivés sulfonés : dodécylsulfosuccinate de

sodium et ses dérivés;

* des ammoniums quaternaires: chlorure de cétyltriméthylammonium, laurylpyridinium, distéaryldiméthylammonium, etc...

- 5 - amphotères : bétaine d'ammonium d'alkyldiméthyle de coprah, dérivés d'amides d'acide gras à structure bétainique, acide lauryl- α -iminodipropionique et ses dérivés, acide lauryl-myristyl- α -aminopropionique et ses dérivés, etc...

- 10 La quantité de ces substances utilisée pour favoriser la solubilisation ou la dispersion des principes actifs peut varier de 0 à 50% en poids par rapport à la masse totale des excipients.

- En fonction du type de matrice obtenue au contact des
15 sucs digestifs, des accélérateurs de dissolution peuvent être incorporés dans le mélange final. Ces substances ont pour but, par leur dissolution rapide au contact des sucs digestifs, de créer un réseau poreux si celui obtenu avec le système matriciel est trop compact. Ces substances sont
20 mises en suspension dans le milieu lipophile. Ce sont :

- le lactose,
- les phosphates mono et basiques (calcium, sodium, potassium),
- les carbonates (calcium, sodium, potassium)
- 25 - les polyols : sorbitol, maltodextrines, dextrose, maltitol, xylitol, maltisorb, manitol, etc....

Ces substances sont utilisées à une concentration pouvant varier de 0 à 50% en poids par rapport à la masse totale des excipients.

- 30 Dans certains cas, il est nécessaire de faire appel à des systèmes tampons pour maintenir en suspension ou permettre la solubilisation des principes actifs et voire même augmenter la viscosité intrinsèque de la matrice si cette dernière est sensible à l'influence du pH du milieu de
35 dissolution. Les composants permettant d'obtenir ces objectifs sont des acides et des bases et leurs sels

correspondants. Ainsi, peuvent être utilisés :

- l'acide citrique et les sels sodiques, potassiques et calciques
- l'acide phosphorique (ortho et meta) et les sels sodiques, potassiques et calciques, mono et dibasiques
- les carbonates sodiques, potassiques et calciques
- l'acide phtalique et les sels sodiques, potassiques et calciques
- l'acide chlorhydrique et les sels sodiques, potassiques et calciques
- l'acide borique et les sels sodiques, potassiques et calciques
- l'acide acétique et les sels sodiques, potassiques et calciques
- l'acide lactique et les sels sodiques, potassiques et calciques
- l'acide propionique et les sels sodiques, potassiques et calciques
- les hydroxydes de sodium, potassium et calcium

La proportion de ces différents adjuvants utilisés seuls ou en combinaison, et variant en fonction du but recherché, est comprise entre 0% et 50% en poids par rapport à la masse totale des excipients. Ces substances peuvent être introduites sous forme dissoute ou à l'état solide dans la préparation. A l'état solide, ces différents composants forment un micro environnement basique ou acide intra-matriciel lors de leur solubilisation progressive permettant ainsi de moduler la libération du principe à partir de ce système.

Les solutions ou suspensions ainsi réalisées donnant naissances *in situ* à des systèmes matriciels à libération prolongée, présentent des viscosités allant de 50 millipascals et 500.000 millipascals.

Ces solutions ou suspensions sont conditionnées en capsules molles ou en gélules types "Licaps®".

La paroi de ces gélules ou capsules molles peuvent

être constituées de gélatine mais aussi de carraghénanes, d'amidons ou d'hydroxypropylméthyl cellulose.

De tels systèmes, après ouverture ou dissolution de la tunique, permettent la libération progressive du principe actif sur une période pouvant aller de une heure à vingt quatre heures, cette cinétique de libération étant peu ou pas dépendante des facteurs biologiques environnants. La cinétique de dissolution, fonction ou non du pH, peut être d'ordre zéro ou un, selon le type d'excipients utilisés pour obtenir une telle libération.

L'invention n'est pas limitée dans son application car les principes actifs peuvent appartenir à toutes les classes thérapeutiques.

La présente invention porte également sur le procédé de fabrication des dites compositions par un simple mélange à froid ou à chaud des différents constituants suivi d'un conditionnement en capsules molles ou gélules. Réalisée à chaud ou à froid selon les composants de la formule mis en œuvre, la fabrication comporte deux ou trois étapes principales selon l'agent matriciel mis en œuvre. Les exemples de réalisation figurant ci -après sont des formules possibles de compositions selon la présente invention qu'ils ne limitent en aucune façon.

Exemple 1 :

Ibuprofène : capsules molles à libération prolongée

- Ibuprofène* 200,0000 g
- Latex inverse ("Sepigel 305®")QS..... 600,0000 g

Dans un bécher de 2 litres, introduire le "Sepigel 305®". Ajouter l'ibuprofène. Homogénéiser pendant 30 minutes jusqu'à obtention d'un mélange homogène. Conditionner en capsules molles 8 oblongs. L'étude de la cinétique de dissolution à pH 7.6 montre que la libération du principe est supérieure à 8 heures et à 2 heures à pH 1.2 (cf.fig. 1).

L'ibuprofène ("BASF") utilisée présente une granulométrie moyenne de 25 µm.

Exemple 2 :**Ibuprofène : capsules molles à libération prolongée**

- Ibuprofène..... 200,0000 g
- Hydroxypropyl amidon..... 200,0000 g
- 5 - Latex inverse ("Sepigel 305®")QS..... 600,0000 g

Mélanger intimement l'ibuprofène avec l'hydroxypropyl amidon. Dans un bécher de 2 litres, introduire le "Sepigel 305®". Ajouter le mélange ibuprofène/hydroxypropyl amidon. Homogénéiser pendant 30 minutes jusqu'à obtention d'un
10 mélange homogène. Conditionner en capsules molles 8 oblongs. L'étude de la cinétique de dissolution à pH 7.6 montre que la libération du principe est supérieure à 8 heures et à 2 heures à pH 1.2 (cf. fig. 2).

Exemple 3 :**Ibuprofène : capsules molles à libération prolongée**

- Ibuprofène..... 200,0000 g
- "Montane 20®"..... 400,0000 g
- Latex inverse ("Sepigel 305®")QS..... 1100,0000 g

Chauffer à 40°C le mélange ibuprofène/"Montane
20®". Dans un bécher de 2 litres, introduire le "Sepigel
305®". Ajouter le mélange ibuprofène/"Montane 20®".
Homogénéiser pendant 30 minutes jusqu'à obtention d'un
20 mélange homogène. Conditionner en capsules molles 8 oblongs. L'étude de la cinétique de dissolution à pH 7.6
25 montre que la libération du principe est supérieure à 8 heure et à 2 heures à pH 1.2 (cf. fig. 3).

Exemple 4 :**Ibuprofène : capsules molles à libération prolongée**

- Ibuprofène..... 200,0000 g
- 30 - Glycérine mono-oléate..... 400,0000 g
- Latex inverse ("Sepigel 305®")QS..... 1100,0000 g

Chauffer à 40°C le mélange ibuprofène/Glycérine monooléate. Dans un bécher de 2 litres introduire le
"Sepigel 305®". Ajouter le mélange ibuprofène/Glycérine
35 mono-oléate. Homogénéiser pendant 30 minutes jusqu'à obtention d'un mélange homogène. Conditionner en capsules

molles 8 oblongs. L'étude de la cinétique de dissolution à pH 7.6 montre que la libération du principe est supérieure à 8 heures et à 2 heures à pH 1.2 (cf.fig. 4).

Exemple 5 :

5 **Ibuprofène : capsules molles à libération prolongée**

- Ibuprofène*..... 200,0000 g
- Phosphate potassique monobasique..... 6,8050 g
- Hydroxyde de sodium..... 0,0848 g
- Latex inverse ("Sepigel 305®") QS..... 1000,0000 g

10 Dans un bécher de 2 litres introduire le "Sepigel 305®".
Ajouter l'ibuprofène, l'hydroxyde de sodium et le phosphate monobasique de potassium. Homogénéiser pendant 30 minutes jusqu'à obtention d'un mélange homogène. Conditionner en capsules molles 8 oblongs. L'étude de la

15 cinétique de dissolution à pH 7.6 montre que la libération du principe est supérieure à 8 heures et à 2 heures à pH 1.2.

- l'ibuprofène ("BASF") utilisée présente une granulométrie moyenne de 25 µm.

20 **Exemple 6 : Ibuprofène : capsules molles à libération prolongée**

- Ibuprofène..... 200,0000 g
- Phosphate monosodique..... 1,3000 g
- Phosphate disodique..... 24,4000 g
- 25 - Latex inverse ("Sepigel 305®")QS..... 1000,0000 g

Dans un bécher de 2 litres introduire le "Sepigel 305®". Ajouter l'ibuprofène, le phosphate monosodique et le phosphate disodique. Homogénéiser pendant 30 minutes jusqu'à obtention d'un mélange homogène. Conditionner en

30 capsules molles 8 oblongs. L'étude de la cinétique de dissolution à pH 7.6 montre que la libération du principe est supérieure à 8 heures et à 2 heures à pH 1.2.

Exemple 7 :

Paracétamol capsules molles à libération prolongée

- 35
- Paracétamol..... 100,0000 g
 - Glycérine linoléate*..... 600,0000 g

- Copolymère neutre de l'acide

métacrylique**..... 200,0000 g

Dissoudre à 100°C le copolymère neutre de l'acide
métacrylique dans le linoléate de glycérine. Laisser
5 refroidir à 30°C -35°C et ajouter le paracétamol.
Homogénéiser pendant 30 minutes. Conditionner en capsules
molles 8 oblongs. L'étude de la cinétique de dissolution à
pH 7.6 montre que la libération du principe est supérieure
à 6 heures.

10 * : "Maisine® : Gattefossé"

** : "Plastoid B® : Röhm Pharma"

Exemple 8 :

Paracétamol capsules molles à libération prolongée

- Paracétamol..... 100,0000 g
15 - Glycérine linoléate*..... 700,0000 g
- Lactose..... 100,0000 g
- Copolymère neutre de l'acide
métacrylique**..... 100,0000 g

Dissoudre à 100°C le copolymère neutre de l'acide
20 métacrylique dans le linoléate de glycérine. Laisser
refroidir à 30°C -35°C et ajouter le paracétamol et le
lactose. Homogénéiser pendant 30 minutes. Conditionner en
capsules molles 8 oblongs. L'étude de la cinétique de
dissolution à pH 7.6 montre que la libération du principe
25 est supérieure à 4 heures.

* : "Maisine ® : Gattefossé"

** : "Plastoid B® : Röhm Pharma"

Exemple 9 :

Paracétamol capsules molles à libération prolongée

30 - Paracétamol..... 100,0000 g
- Glycérine linoléate*..... 450,0000 g
- Copolymère neutre de l'acide métacrylique** 100,0000 g
- "Sepigel 305®"***..... 350,0000 g

35 Dissoudre à 100°C le copolymère neutre de l'acide

métacrylique dans le linoléate de glycérine. Laisser refroidir à 30°C -35°C et ajouter le paracétamol. Homogénéiser. Ajouter le Sepigel 305®. Homogénéiser pendant 30 minutes. Conditionner en capsules molles 8 oblongs. L'étude de la cinétique de dissolution à pH 7.6 montre que la libération du principe est supérieure à 8 heures et à 2 heures à pH 1.2.

* : "Maisine® : Gattefossé"

** : "Plastoid B® : Röhm Pharma"

10 *** : "Sepigel 305® : Seppic"

Exemple 10 :

Diclofénac capsules molles à libération prolongée

- Diclofénac.....	25,0000 g
- Ether monoéthylique du diéthylène glycol*	450,0000 g
15 - Hydroxypropylcellulose faiblement substitué**.....	25,0000g

Dissoudre à 70°C l'hydroxypropylcellulose faiblement substitué dans l'éther monoéthylique du diéthylèneglycol. Laisser refroidir à 25°C et ajouter le diclofénac. Homogénéiser pendant 30 minutes. Conditionner en capsules molles 4 oblongs. L'étude de la cinétique de dissolution à pH 7.6 montre que la libération du principe est supérieure à 5 heures.

* : "Transcutol P® : Gattefossé"

25 ** : "HP 55® : Seppic"

Exemple 11 :

Diclofénac capsules molles à libération prolongée

- Diclofénac.....	25,0000 g
- Ether monoéthylique du diéthylène glycol*.	225,0000 g
30 - Huile de sésame.....	225,0000 g
- Hydroxypropylcellulose faiblement substitué**.....	25,0000 g

Dissoudre à 90°C, l'hydroxypropylcellulose faiblement substitué dans l'éther monoéthylique du diéthylèneglycol. Laisser refroidir à 25°C et ajouter l'huile de sésame et

le diclofénac. Homogénéiser pendant 30 minutes. Conditionner en capsules molles 4 oblongs. L'étude de la cinétique de dissolution à pH 7.6 montre que la libération du principe est supérieure à 6 heures.

5 * : "Transcutol P® : Gattefossé"

** : "HP 55® : Röhm Pharma"

Exemple 12 :

Diclofénac capsules molles à libération prolongée

- Diclofénac..... 25,0000 g
- 10 - Ether monoéthylique du diéthylène glycol*. 450,0000 g
- Hydroxypropylcellulose faiblement substitué**..... 25,0000 g
- "Sepigel 305®"***..... 50,00000 g

Dissoudre à 70°C l'hydroxypropylcellulose faiblement substitué dans l'éther monoéthylique du diéthylèneglycol. Laisser refroidir à 25°C et ajouter le diclofénac. Homogénéiser. Ajouter le Sepigel 305®. Homogénéiser pendant 30 minutes. Conditionner en capsules molles 4 oblongs. L'étude de la cinétique de dissolution à pH 7.6 montre que la libération du principe est supérieure à 8 heures et à 2 heures à pH 1.2.

* : "Transcutol P ® : Gattefossé"

** : "HP 55® : Seppic"

*** : "Sepigel 305® : Seppic"

25 Exemple 13 :

dimenhydrinate capsules molles à libération prolongée

- Dimenhydrinate..... 50,0000 g
- Ether monoéthylique du diéthylène glycol*. 225,0000 g
- Cellulose acétate butyrate..... 225,0000 g

30 Dissoudre cellulose acétate butyrate dans l'éther monoéthylique du diéthylèneglycol. Ajouter le dimenhydrinate. Homogénéiser pendant 30 minutes. Conditionner en capsules molles 4 oblongs. L'étude de la cinétique de dissolution à pH 7.6 montre que la libération

du principe est supérieure à 4 heures.

* : "Transcutol P ® : Gattefossé"

Exemple 14 :

Dimenhydrinate capsules molles à libération prolongée

- | | | |
|---|---|------------|
| 5 | - Dimenhydrinate..... | 50,0000 g |
| | - Ether monoéthylique du diéthylène glycol*.. | 22,0000 g |
| | - Cellulose acétate butyrate..... | 200,0000 g |
| | - Sucrose acétate isobutyrate..... | 25,0000 g |

Dissoudre le sucrose acétate isobutyrate et la
10 cellulose acétate butyrate dans l'éther monoéthylique du
diéthylèneglycol. Ajouter le dimenhydrinate. Homogénéiser
pendant 30 minutes. Conditionner en capsules molles 4
oblongs. L'étude de la cinétique de dissolution à pH 7.6
montre que la libération du principe est supérieure à 6
15 heures.

* : "Transcutol P® : Gattefossé"

Exemple 15 :

Dimenhydrinate capsules molles à libération prolongée

- | | | |
|----|---|------------|
| | - Dimenhydrinate..... | 50,0000 g |
| 20 | - Ether monoéthylique du diéthylène glycol*.. | 425,0000 g |
| | - "Sepigel 305®"..... | 400,0000 g |
| | - Sucrose acétate isobutyrate..... | 25,0000 g |

Dissoudre le sucrose acétate isobutyrate dans l'éther
monoéthylique du diéthylèneglycol. Ajouter le
25 dimenhydrinate. Homogénéiser pendant 10 minutes. Ajouter
l'hydroxypropyl amidon. Homogénéiser pendant 10 minutes.
Ajouter le "Sepigel 305®". Homogénéiser pendant 30
minutes. Conditionner en capsules molles 8 oblongs.
L'étude de la cinétique de dissolution à pH 7.6 montre que
30 la libération du principe est supérieure à 8 heures.

* : "Transcutol P ® : Gattefossé"

REVENDEICATIONS

1. Compositions liquides destinées à la réalisation de capsules à libération prolongée, CARACTÉRISÉ PAR LE FAIT QUE la libération prolongée du principe actif est
5 obtenue par formation *in situ* d'une matrice qui, plus ou moins compacte et biodégradable, est obtenue par modification physique instantanée du contenu de la capsule au contact des sucs digestifs dès son ouverture conduisant à une libération sur une période supérieure à une heure du
10 principe actif préalablement dissous ou dispersés à l'aide de solvants, cette libération étant modulable par incorporation d'adjuvants appropriés.

2. Compositions liquides selon la revendication 1, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE le principe actif est à
15 l'état liquide ou à l'état solide.

3. Compositions liquides selon la revendication 1, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE la modification physique instantanée du contenu de la capsule est obtenue à partir de latex inverses et/ou de solutions hydrocolloïdes
20 lipophiles.

4. Compositions liquides selon la revendication 1, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE la modification physique instantanée du contenu de la capsule est obtenue par une gélification et/ou par la formation d'un réseau poreux, au
25 contact des sucs digestifs.

5. Compositions liquides selon la revendication 1, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE la modification physique instantanée du contenu de la capsule est réalisée entre 1 seconde et 10 minutes après ouverture de la capsule.

30 6. Compositions liquides selon la revendication 1, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE la cinétique de libération du principe actif est modulée par introduction ou non d'adjuvants hydrophiles, de plastifiants, de tensioactifs, d'accélérateurs de dissolution, de systèmes tampons, ou
35 l'association des cinq.

7. Compositions liquides selon la revendication 1,

CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE la cinétique de dissolution du principe actif à partir de la matrice est fonction ou non du pH.

8. Compositions liquides selon la revendication 1 ,
5 CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE la cinétique de dissolution du principe actif à partir de la matrice est fonction des enzymes digestives.

9. Compositions liquides selon la revendication 1,
10 CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE leur viscosité est comprise entre 50 millipascals et 500.000 millipascals

10. Compositions liquides selon la revendication 1,
CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE le principe actif est dissout ou dispersé dans des huiles ou des solvants organiques à caractère lipophile, hydrophile ou
15 hydrolipophile.

11. Compositions liquides selon la revendication 1,
CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE la libération du principe actif à partir de ces matrices est comprise entre une heure et vingt quatre heures.

20 12. Compositions liquides selon la revendication 1,
CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QU'elles sont conditionnées dans une capsule dure ou molle.

13. Compositions liquides selon la revendication 1,
CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE la composition de la tunique
25 de la capsule est constituée de gélatine, ou d'amidons, ou d'hydroxypropylméthylcelluloses, ou de carraghénanes ou de polymères de l'alcool polyvinylique.

14. Compositions liquides selon la revendication 1,
CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE le susdit principe actif
30 appartient à toutes les classes thérapeutiques.

15. Compositions liquides selon la revendication 2,
CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE le principe actif à l'état liquide est incorporé sous forme d'une solution, d'une émulsion ou d'une micro-émulsion auto-dispersible.

35 16. Compositions liquides selon la revendication 2,
CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE le principe actif à l'état solide est dispersé sous forme de poudre enrobée ou non,

ou d'absorbats de titre connu.

17. Compositions liquides selon la revendication 2, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE le principe actif dispersé à l'état solide présente une granulométrie comprise entre 1
5 μm et 1000 μm .

18. Compositions liquides selon la revendication 3, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE les susdites solutions hydrocolloïdes lipophiles sont constituées par des polymères synthétiques et/ou des dérivés naturels.

10 19. Compositions liquides selon la revendication 3, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE les latex inverses sont constitués par des dérivés de l'acide acrylique ou par des polymères d'acrylamides.

15 20. Compositions liquides selon la revendication 3, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE la concentration en latex inverse représente 0,1% à 100% de la masse totale des excipients.

20 21. Compositions liquides selon la revendications 3, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE la proportion en solution hydrocolloïde lipophile dans le latex inverse peut varier de 0 à 90% en masse par rapport à la masse totale de latex inverse.

25 22. Compositions liquides selon la revendication 6, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE les susdits adjuvants hydrophiles appartiennent à la classe des celluloses et leur dérivés, des amidons et leur dérivés, des polysaccharides telles que les gommes guar , xanthane, adragante, arabique, caroube, les pectines, les alginates, les carraghénanes, les gellanes, le chitosan, des
30 polymères de la vinylpyrrolidone.

23. Compositions liquides selon la revendication 6, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE la concentration en adjuvants hydrophiles est comprises entre 0% à 80% en poids par rapport à la masse totale des excipients.

35 24. Compositions liquides selon la revendication 6, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE la granulométrie des

adjuvants hydrophiles doit être comprise entre 1 µm et 1000 µm.

25. Compositions liquides selon la revendication 6, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE les plastifiants sont
5 constitués par la triacétin, le dibutyl phtalate, le diéthyl phtalate, le sébacate de dibutyle et l'isobutyrate acétate de saccharose.

26. Compositions liquides selon la revendication 6, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE la concentration en
10 plastifiant est comprises entre 0% à 80% en poids par rapport à la masse totale des excipients.

27. Compositions liquides selon la revendication 6, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE les susdits agents
15 tensioactifs appartiennent à la classe des tensioactifs ioniques, non ioniques et amphotères.

28. Compositions liquides selon la revendication 6, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE la concentration en
tensioactifs est comprise entre 0 et 50% en masse par rapport à la masse totale des excipients.

20 29. Compositions liquides selon la revendication 6, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE les susdits accélérateurs de dissolution sont constitués par le lactose, ou les polyols dont le sorbitol, le maltitol, le xylitol, les maltodextrines, le maltisorb, le manitol, ou les
25 carbonates et les phosphates mono et dibasiques.

30 30. Compositions liquides selon la revendication 6, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE la concentration en accélérateurs de dissolution est comprise entre 0 et 50% en masse par rapport à la masse totale des excipients.

30 31. Compositions liquides selon la revendication 6, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE les susdits systèmes tampons sont constitués par les acides chlorhydrique, phtalique, borique, citrique, phosphorique, acétique, lactique, propionique et les sels correspondants et les hydroxydes
35 de sodium, calcium et potassium

32. Compositions liquides selon la revendication 6, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE la concentration en systèmes

tampon est comprise entre 0% et 50% en masse par rapport à la masse totale des excipients.

33. Compositions liquides selon la revendication 18, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE les susdits dérivés naturels
5 sont des dérivés de la cellulose, de l'amidon, du saccharose, des polyesters de l'acide lactique, de l'acide glycolique ou l'association de ces deux polyesters.

34. Compositions liquides selon la revendication 18, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE les susdits polymères
10 synthétiques sont des copolymères de l'acide métacrylique, les copolymères de l'acide acrylique, les acrylamides, les polymères et copolymères du polyéthylène oxyde, les polyamides, les polyacrylonitriles, les polymères de la polyvinylpyrrolidone.

15 35. Compositions liquides selon la revendication 18, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE la concentration en matière solide dans les solutions hydrocolloïdes lipophiles est comprise entre 0,1% et 90% en masse par rapport au volume de la solution hydrocolloïde lipophile.

20 36. Compositions liquides selon la revendication 18, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE la phase liquide des solutions hydrocolloïdes lipophiles sont des huiles végétales, des huiles minérales, des huiles naturelles, des huiles synthétiques, des solvants classiques
25 lipophiles, hydrophiles et hydro-lipophiles non toxiques, utilisés pour la fabrication des formes médicamenteuses.

37. Compositions liquides selon la revendication 33, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE les susdits dérivés de la cellulose sont l'acétophtalate, l'hydroxypropyl, l'éthyl,
30 l'éthylhydroxyéthyl, l'hydroxypropylméthylphtalate, l'acétate proprionate, l'acétate butyrate.

38. Compositions liquides selon la revendication 33, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE les susdits dérivés de l'amidon sont des amidons modifiés obtenus par
35 estérification ou par éthérification.

39. Compositions liquides selon la revendication 33, CARACTÉRISÉES PAR LE FAIT QUE les susdits dérivés du

saccharose sont des esters d'acide gras.

40. Procédé de fabrication de compositions liquides selon l'une quelconque des revendications 1 à 39, CARACTÉRISÉES EN CE QUE les différents constituants de ces
5 dites compositions liquides sont mélangés à froid ou à chaud et suivis d'un conditionnement en capsules molles ou en gélules.

PARIS Laurence

PAR PROCURATION

Cabinet DELHAYE

**cinétique de dissolution - Ibuprofène
exemple 1**

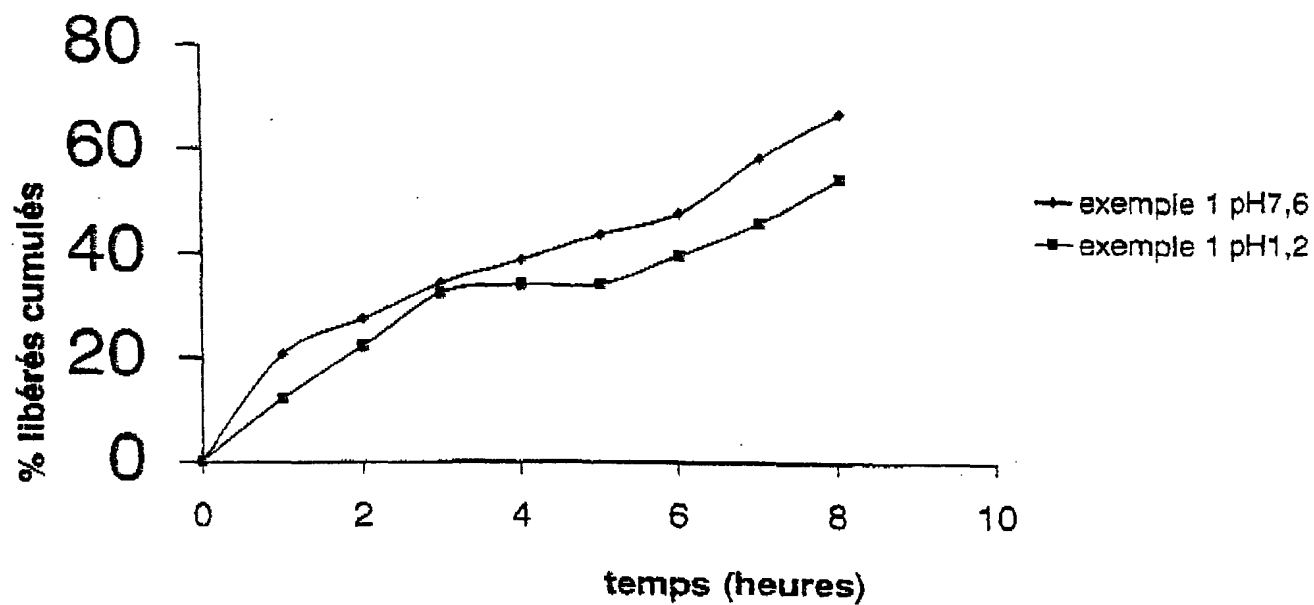


Fig. 1

**cinétique de dissolution - Ibuprofène
exemple 2**

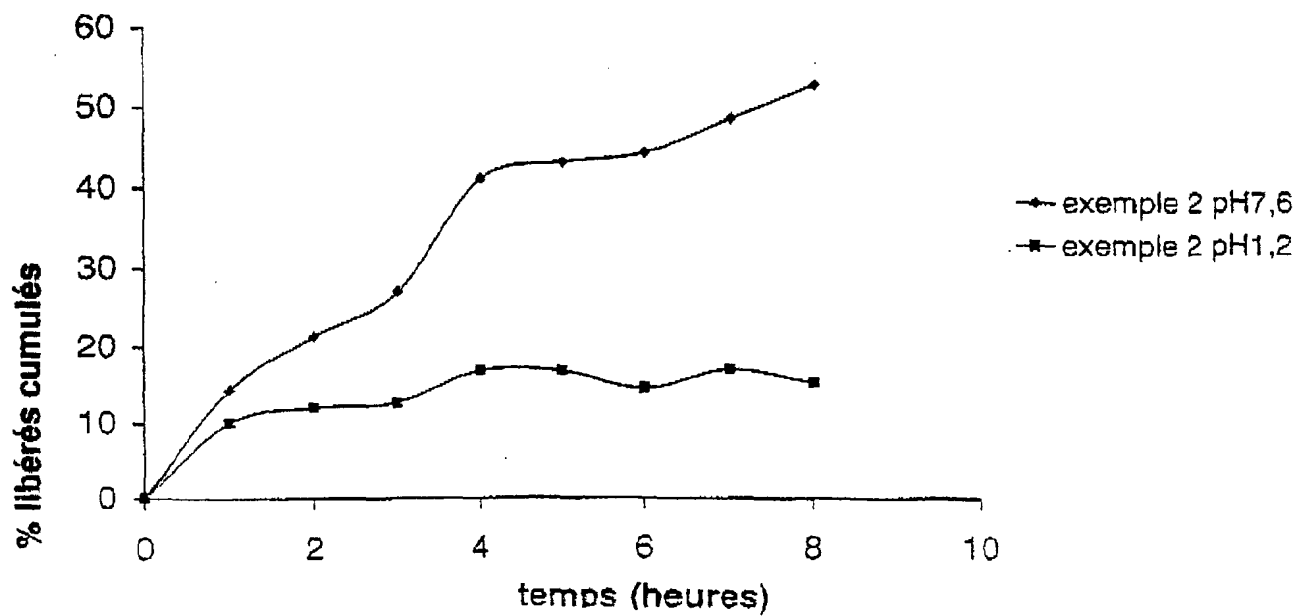


Fig. 2

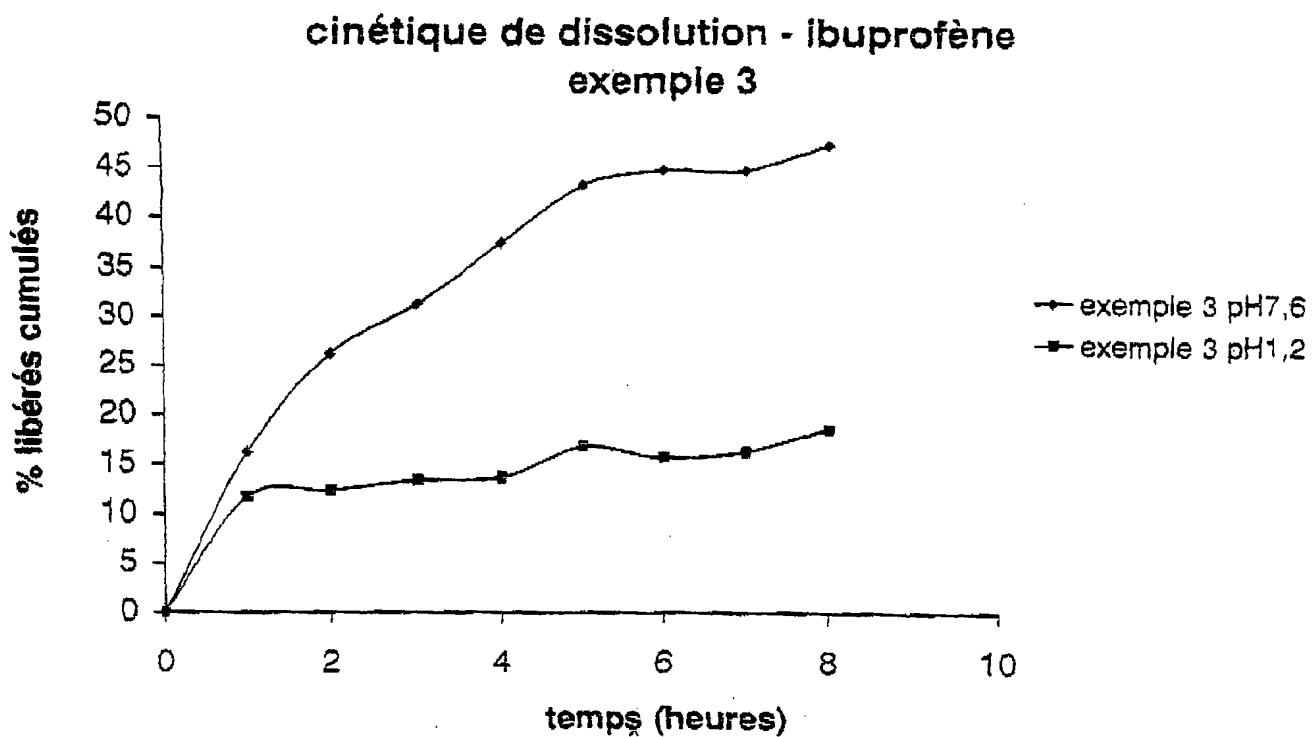


Fig. 3

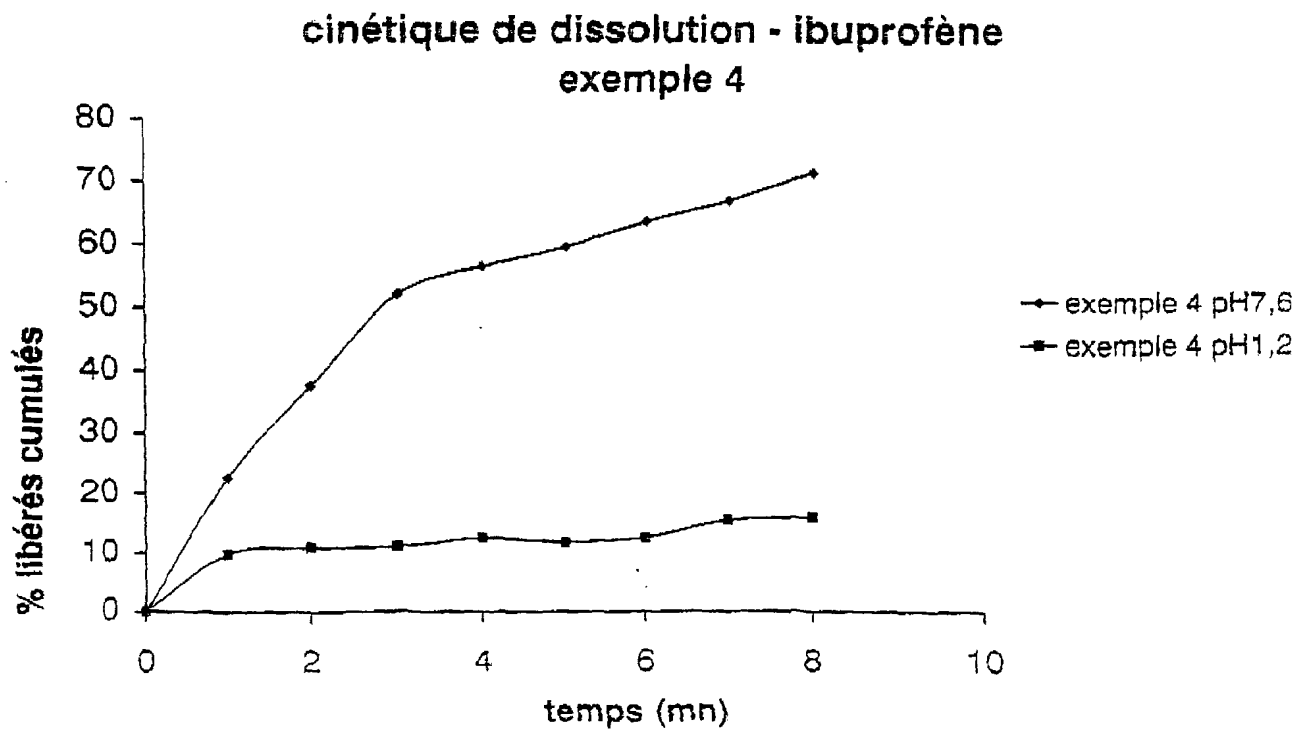


Fig. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/01195

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 774 907 A (DEWANDRE LUC) 20 August 1999 (1999-08-20) claims page 6, line 4 - line 5 ---	1-40
A	US 2002/032243 A1 (G. TABACCHI ET AL.) 14 March 2002 (2002-03-14) cited in the application abstract claims ---	1-40
A	US 2001/053801 A1 (G. TABACCHI ET AL.) 20 December 2001 (2001-12-20) cited in the application abstract claims --- -/--	1-40

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 August 2003

Date of mailing of the international search report

02/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internatic pplication No
PCT/FR 03/01195

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2001/051686 A1 (G. TABACCHI ET AL.) 13 December 2001 (2001-12-13) cited in the application abstract claims ---	1-40
A	WO 01 35922 A (SEPPIC) 25 May 2001 (2001-05-25) abstract claims ---	1-40
A	WO 99 42521 A (SEPPIC) 26 August 1999 (1999-08-26) abstract claims ---	1-40
A	WO 99 36445 A (SEPPIC) 22 July 1999 (1999-07-22) cited in the application abstract claims ---	1-40
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 049 (C-565), 3 February 1989 (1989-02-03) & JP 63 246322 A (TOYO KAPUSERU KK), 13 October 1988 (1988-10-13) abstract ---	1-40
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 198847 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1988-333837 XP002223635 & JP 63 246333 A (TOYO CAPSULE KK), 13 October 1988 (1988-10-13) abstract ---	1-40
A	EP 0 095 123 A (MERREL DOW) 30 November 1983 (1983-11-30) claims examples ---	1-40
A	EP 0 173 293 A (MERREL DOW) 5 March 1986 (1986-03-05) cited in the application claims examples -----	1-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 03/01195

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2774907	A	20-08-1999	FR 2774907 A1	20-08-1999
			EP 0965333 A2	22-12-1999
US 2002032243	A1	14-03-2002	FR 2810883 A1	04-01-2002
			EP 1166771 A1	02-01-2002
			JP 2002097379 A	02-04-2002
US 2001053801	A1	20-12-2001	FR 2808447 A1	09-11-2001
			EP 1152023 A1	07-11-2001
			JP 2002012730 A	15-01-2002
US 2001051686	A1	13-12-2001	FR 2808446 A1	09-11-2001
			EP 1152022 A1	07-11-2001
			JP 2002003554 A	09-01-2002
WO 0135922	A	25-05-2001	WO 0135922 A1	25-05-2001
			EP 1233750 A1	28-08-2002
			JP 2003514003 T	15-04-2003
WO 9942521	A	26-08-1999	FR 2774996 A1	20-08-1999
			EP 1056805 A1	06-12-2000
			WO 9942521 A1	26-08-1999
			US 6375959 B1	23-04-2002
WO 9936445	A	22-07-1999	FR 2773805 A1	23-07-1999
			FR 2774688 A1	13-08-1999
			FR 2782086 A1	11-02-2000
			EP 1047716 A1	02-11-2000
			WO 9936445 A1	22-07-1999
			JP 2002509166 T	26-03-2002
			US 6197287 B1	06-03-2001
JP 63246322	A	13-10-1988	NONE	
JP 63246333	A	13-10-1988	NONE	
EP 95123	A	30-11-1983	US 4421736 A	20-12-1983
			AT 29215 T	15-09-1987
			AU 550992 B2	10-04-1986
			AU 1461783 A	24-11-1983
			DE 3373272 D1	08-10-1987
			EP 0095123 A2	30-11-1983
			IE 55115 B1	06-06-1990
			IL 68703 A	30-09-1986
			JP 58210008 A	07-12-1983
			NZ 204263 A	21-02-1986
			PH 19295 A	05-03-1986
			ZA 8303489 A	29-02-1984
EP 173293	A	05-03-1986	AT 68972 T	15-11-1991
			AU 579177 B2	17-11-1988
			AU 4669285 A	06-03-1986
			CA 1250526 A1	28-02-1989
			CN 85106652 A ,B	25-03-1987
			DE 3584557 D1	05-12-1991
			DK 384985 A ,B,	01-03-1986
			EP 0173293 A2	05-03-1986
			ES 8608866 A1	16-12-1986

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR 03/01195

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 173293	A	FI 853275 A ,B, GR 852078 A1 HU 38248 A2 IE 58080 B1 IL 76237 A JP 1903701 C JP 6021068 B JP 61060613 A KR 9207832 B1 NZ 213248 A PH 21083 A PT 81028 A ,B ZA 8506482 A	01-03-1986 30-12-1985 28-05-1986 30-06-1993 31-01-1989 08-02-1995 23-03-1994 28-03-1986 18-09-1992 28-07-1988 16-07-1987 01-09-1985 28-05-1986

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande nationale No

PCT/FR 03/01195

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K9/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 774 907 A (DEWANDRE LUC) 20 août 1999 (1999-08-20) revendications page 6, ligne 4 - ligne 5	1-40
A	US 2002/032243 A1 (G. TABACCHI ET AL.) 14 mars 2002 (2002-03-14) cité dans la demande abrégé revendications	1-40
A	US 2001/053801 A1 (G. TABACCHI ET AL.) 20 décembre 2001 (2001-12-20) cité dans la demande abrégé revendications	1-40
	-/--	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- 'A' document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- 'E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- 'L' document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- 'O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- 'P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

'T' document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

'X' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

'Y' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

'&' document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

21 août 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/09/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/01195

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 2001/051686 A1 (G. TABACCHI ET AL.) 13 décembre 2001 (2001-12-13) cité dans la demande abrégé revendications ---	1-40
A	WO 01 35922 A (SEPPIC) 25 mai 2001 (2001-05-25) abrégé revendications ---	1-40
A	WO 99 42521 A (SEPPIC) 26 août 1999 (1999-08-26) abrégé revendications ---	1-40
A	WO 99 36445 A (SEPPIC) 22 juillet 1999 (1999-07-22) cité dans la demande abrégé revendications ---	1-40
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 049 (C-565), 3 février 1989 (1989-02-03) & JP 63 246322 A (TOYO KAPUSERU KK), 13 octobre 1988 (1988-10-13) abrégé ---	1-40
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 198847 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1988-333837 XP002223635 & JP 63 246333 A (TOYO CAPSULE KK), 13 octobre 1988 (1988-10-13) abrégé ---	1-40
A	EP 0 095 123 A (MERREL DOW) 30 novembre 1983 (1983-11-30) revendications exemples ---	1-40
A	EP 0 173 293 A (MERREL DOW) 5 mars 1986 (1986-03-05) cité dans la demande revendications exemples -----	1-40

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande nationale No
PCT/FR 03/01195

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2774907	A	20-08-1999	FR 2774907 A1 EP 0965333 A2	20-08-1999 22-12-1999
US 2002032243	A1	14-03-2002	FR 2810883 A1 EP 1166771 A1 JP 2002097379 A	04-01-2002 02-01-2002 02-04-2002
US 2001053801	A1	20-12-2001	FR 2808447 A1 EP 1152023 A1 JP 2002012730 A	09-11-2001 07-11-2001 15-01-2002
US 2001051686	A1	13-12-2001	FR 2808446 A1 EP 1152022 A1 JP 2002003554 A	09-11-2001 07-11-2001 09-01-2002
WO 0135922	A	25-05-2001	WO 0135922 A1 EP 1233750 A1 JP 2003514003 T	25-05-2001 28-08-2002 15-04-2003
WO 9942521	A	26-08-1999	FR 2774996 A1 EP 1056805 A1 WO 9942521 A1 US 6375959 B1	20-08-1999 06-12-2000 26-08-1999 23-04-2002
WO 9936445	A	22-07-1999	FR 2773805 A1 FR 2774688 A1 FR 2782086 A1 EP 1047716 A1 WO 9936445 A1 JP 2002509166 T US 6197287 B1	23-07-1999 13-08-1999 11-02-2000 02-11-2000 22-07-1999 26-03-2002 06-03-2001
JP 63246322	A	13-10-1988	AUCUN	
JP 63246333	A	13-10-1988	AUCUN	
EP 95123	A	30-11-1983	US 4421736 A AT 29215 T AU 550992 B2 AU 1461783 A DE 3373272 D1 EP 0095123 A2 IE 55115 B1 IL 68703 A JP 58210008 A NZ 204263 A PH 19295 A ZA 8303489 A	20-12-1983 15-09-1987 10-04-1986 24-11-1983 08-10-1987 30-11-1983 06-06-1990 30-09-1986 07-12-1983 21-02-1986 05-03-1986 29-02-1984
EP 173293	A	05-03-1986	AT 68972 T AU 579177 B2 AU 4669285 A CA 1250526 A1 CN 85106652 A ,B DE 3584557 D1 DK 384985 A ,B, EP 0173293 A2 ES 8608866 A1	15-11-1991 17-11-1988 06-03-1986 28-02-1989 25-03-1987 05-12-1991 01-03-1986 05-03-1986 16-12-1986

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande nationale No

PCT/FR 03/01195

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 173293 A		FI 853275 A ,B,	01-03-1986
		GR 852078 A1	30-12-1985
		HU 38248 A2	28-05-1986
		IE 58080 B1	30-06-1993
		IL 76237 A	31-01-1989
		JP 1903701 C	08-02-1995
		JP 6021068 B	23-03-1994
		JP 61060613 A	28-03-1986
		KR 9207832 B1	18-09-1992
		NZ 213248 A	28-07-1988
		PH 21083 A	16-07-1987
		PT 81028 A ,B	01-09-1985
		ZA 8506482 A	28-05-1986
